

| | |
|-------------|---|
| Title | 前立腺全摘除術に対する貯血式自己血輸血における遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの効果 |
| Author(s) | 橋根, 勝義; 辛島, 尚; 笠原, 高太郎; 住吉, 義光 |
| Citation | 泌尿器科紀要 (1997), 43(6): 411-414 |
| Issue Date | 1997-06 |
| URL | http://hdl.handle.net/2433/115980 |
| Right | |
| Type | Departmental Bulletin Paper |
| Textversion | publisher |

前立腺全摘除術に対する貯血式自己血輸血における 遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの効果

国立病院四国がんセンター泌尿器科 (部長: 住吉義光)

橋根 勝義, 辛島 尚, 笠原高太郎*, 住吉 義光

USEFULNESS OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN ON PREDEPOSIT AUTOLOGOUS BLOOD TRANSFUSION IN PATIENTS UNDERGOING RADICAL PROSTATECTOMY

Katsuyoshi HASHINE, Takashi KARASHIMA, Kotaro KASAHARA* and Yoshiteru SUMIYOSHI

From the Department of Urology, National Shikoku Cancer Center Hospital

The usefulness of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on autologous blood transfusion was investigated in 18 patients undergoing radical prostatectomy (mean age 67.4 years). A total of 800 ml blood was deposited by two donations of 400 ml each, concomitant with subcutaneous administration of 24,000 U rHuEPO at each donation. All patients completed two successive donations with no adverse effects. The mean hemoglobin concentration was 13.7 g/dl before the donation and 13.0 g/dl on the day of operation. The decrease in hemoglobin was effectively prevented in 12 patients (66.7%) with rHuEPO, when compared with the predicted decrease in the absence of recovery from anemia. During radical prostatectomy, no homologous blood transfusion was required in 16 of the 18 patients (88.9%).

In conclusion, predeposit autologous blood transfusion with rHuEPO is useful for diminishing the risks associated with homologous blood transfusions.

(Acta Urol. Jpn. 43: 411-414, 1997)

Key words: Recombinant human erythropoietin, Autologous blood transfusion, Radical prostatectomy

緒 言

輸血に伴う合併症, 特に最近では移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) が問題とされ, 輸血が必要とされる待機手術では自己血輸血が推奨されている^{1,2)} これまでは採血にともなう貧血のため, 目標量の貯血が困難なことも多かったが, 自己血貯血にともなう貧血改善のために, 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin, rHuEPO) の使用が認められ, 幅広く利用されるようになってきた^{3,4)} 前回われわれも前立腺全摘除術に対して rHuEPO を使用した自己血貯血を経験し, その有用性を報告した⁵⁾ 今回, rHuEPO の投与方法を変更し, 外来での貯血を施行したので報告する。

対象および方法

対象は根治的前立腺全摘除術を予定している新鮮前立腺癌患者18例 (T1b: 3例, T1c: 7例, T2a: 3例, T3: 5例) で, 年齢は60歳から76歳, 平均67.4

歳であった。T3 症例は術前3カ月間ホルモン療法 (LH-RH agonist+flutamide) を施行している。貯血量は現在 800 ml と 1,200 ml が認められているが前回と同様 800 ml の貯血法を選択した⁵⁾ 貯血方法は手術の2週間前および1週間前にそれぞれ 400 ml 採血し, 各採血後に rHuEPO 24,000単位を皮下投与する。また, ヘモグロビン (Hb) 値が 13 g/dl 未満の場合, 手術前3週に rHuEPO を追加投与した。採血前の Hb 値が 11 g/dl 以下あるいはヘマトクリット (Ht) 値が33%以下の場合は採血を中止し, 逆に Hb 値が 14 g/dl 以上あるいは Ht 値が42%以上の場合は rHuEPO 投与を中止した。また rHuEPO 投与と同時に鉄剤 200 mg を経口投与し, 原則として採血は外来で行った (Fig. 1)。

各採血前, および手術前に, 赤血球数, Hb 値, Ht 値を測定しその推移を検討した。また, Hb 低下量, 術前 Hb 増加量, 平均貧血回復率 (ARR; anemia recovery rate) を以下の式で計算し, 貯血量とあわせて有効性を評価した。

1. Hb 低下量 = 貯血前 Hb - 手術直前 Hb

効果判定は, 著効; 低下せず, 有効; 0.8 g/dl 未満,

* 国立がんセンター泌尿器科

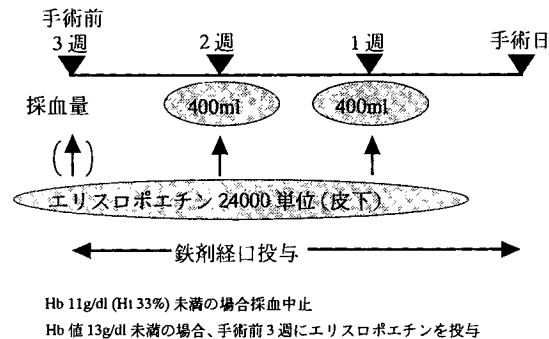


Fig. 1. Schedule of autologous blood donation.

やや有効 ; 0.8 g/dl 以上 1.5 g/dl 未満, 無効 ; 1.5 g/dl 以上とした。

2. 術前 Hb 増加量 =

$$\frac{\Sigma (\text{採血直前 Hb 値} \times \text{採血量})}{\text{循環血液量}}$$

$$- (\text{投与前 Hb 値} - \text{手術直前 Hb 値})$$

$$\text{循環血液量 (g)} = \text{投与前体重} \div 13$$

効果判定は, 著効 ; 2.0 g/dl 以上, 有効 ; 1.5 g/dl ~ 2.0 g/dl, やや有効 ; 1.0 g/dl ~ 1.5 g/dl, 無効 ; 1.0 g/dl 未満とした。

3. ARR⁽⁶⁾

$$= \frac{\text{総予測 Hb 低下量} - \text{実際の Hb 低下量}}{\text{初期 Hb 値} \times \text{採血回数}} \times 100$$

$$= \frac{\Sigma (\text{採血直前 Hb 値} \times \text{採血量})}{\text{循環血液量}} - (\text{投与前 Hb 値} - \text{手術直前 Hb 値})$$

$$= \frac{\text{投与前 Hb 値} \times \text{採血回数}}{\text{投与前 Hb 値} \times \text{採血回数}}$$

効果判定は, 著効 ; $10\% \leq \text{ARR}$, 有効 ; $6\% \leq \text{ARR} < 10\%$, やや有効 ; $4\% \leq \text{ARR} < 6\%$, 無効 ; $\text{ARR} < 4\%$ とした。術前 Hb 増加量は貯血分も考慮した Hb の増加量をあらわし, ARR は採血 1 週後に Hb 値の回復がないと仮定した場合の予測 Hb 低下値と実際の低下量の差 (Hb 回復量) を採血前 Hb 値と比較しており, 貧血の回復がみられない場合には 0 に, 採血による貧血から完全に回復している場合には 10% となる。

統計学的有意差検定は, 対応のある t 検定を用い, $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

18 例の貯血前の RBC は平均 432.5 万/mm³, Hb は 13.7 g/dl, Ht 値は 40.9% であった。全例 800 ml の貯血が可能であり, rHuEPO 投与中も特に副作用はみられなかった。手術時の出血量は 245 ml から 2,650 ml, 平均 1,002.7 ml で, 総輸血量は 800 ml から 2,400 ml, 平均 933.3 ml であった。18 例中 16 例 (88.9%) は自己血のみでまかなえたが, 残りの 2 例は同種血輸血が必要となり, 自己血以外に 800 および 1,600 ml の輸血を要した (Table 1)。これら 2 例

(pT2b, pT3) の出血量は 2,225 および 2,650 ml と他の症例と比べて極端に多かった。1 例は 15 年前に膀胱癌のため膀胱部分切除術 (尿管新吻合) を受けており, 癒着が高度で手術困難な症例であり, 残りの 1 例はサントリーニ静脈叢から出血をきたした症例であった。この 2 例を除いた 16 例の平均出血量は 823.4 ml であり, 自己血のみで同種血輸血は必要としなかった。手術時の出血量が少なかった症例でも, 術後の血液検査データをみながら, 輸血が必要であれば, 自己血をすべて使用した。自己血に関しては全例すべて使用することができ, 使用後も特に副作用は認められなかった。

RBC, Hb 値, Ht 値の推移をみると, RBC では貯血後 16.0 万/mm³, Hb 値 (Hb 低下量) では 0.7 g/dl, Ht 値では 1.0% の低下が認められた。RBC と Hb 値に関しては貯血前と比較すると有意な低下 ($P < 0.05$) であったが, 手術に際し影響は認められなかった。

Hb 低下量の効果判定は, 著効 5 例, 有効 6 例, やや有効 2 例, 5 例が無効であり, 有効率は 72.2% であった。また, 術前 Hb 増加量は平均 1.65 g/dl, 効果判定では著効 5 例, 有効 6 例, やや有効 2 例, 5 例のみ無効で, 有効率は 72.2% であった。ARR は平均 6.14%, 効果判定では著効 2 例, 有効 6 例, やや有効 4 例, 6 例が無効で, 有効率は 66.7% であった (Table 2, 3)。

考 察

輸血の合併症, 特に GVHD やウイルス感染などが問題とされるようになってから, 可能なかぎり輸血を回避する試みがなされている¹⁻⁵⁾ 中でも GVHD は発生頻度は低い, 一旦発症すれば有効な治療法が確立されておらず, 致死的な合併症であることから最近とくに問題とされている^{2,7)} 日本赤十字社からも GVHD 予防のためのガイドラインが出され, 放射線

Table 1. Hematological results before and after donation and amount of autologous or homologous blood transfusion

| | 平均 | (範囲) |
|---------|-------------------------|-------------|
| 貯血前 RBC | 432.5 万/mm ³ | (383~528) |
| 貯血前 Hb | 13.7 g/dl | (11.9~15.8) |
| 貯血前 Ht | 40.9% | (36.1~46.5) |
| 貯血後 RBC | 406.5 万/mm ³ | (344~509) |
| 貯血後 Hb | 13.0 g/dl | (10.4~14.8) |
| 貯血後 Ht | 39.9% | (31.9~44.7) |
| 貯血量 | 800 ml | |
| 出血量 | 1,002.7 ml | (245~2,650) |
| 総輸血量 | 933.3 ml | (800~2,400) |
| 自己血使用量 | 800 ml | |
| 同種血輸血量 | 133.3 ml | (0~1,600) |

Table 2. Parameters of anemic condition

| | Hb 低下量 (g/dl) | 術前 Hb 増加量 (g/dl) | ARR (%) |
|------|------------------|---------------------|--------------|
| 平均 | 0.7 | 1.65 | 6.14 |
| (範囲) | (-1.3~2.2) | (0.23~4.02) | (0.97~16.34) |

ARR: anemia recovery rate

Table 3. Efficacy rates of each parameter indicating improvement of anemic condition

| | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 有効率 (%) |
|-----------|----|----|------|----|---------|
| Hb 低下量 | 3 | 6 | 4 | 5 | 72.2 |
| 術前 Hb 増加量 | 5 | 6 | 2 | 5 | 72.2 |
| ARR | 2 | 6 | 4 | 6 | 66.7 |

ARR: anemia recovery rate

照射血液を使用すること, 予定手術では自己血輸血を行うことなどが提唱されている. 手術に際してはもちろん, 出血量を少なくすることが大前提ではあるが, 輸血が必要になっても自己血輸血であれば GVHD などの合併症の心配はなく安全に使用できる. これまでは貯血にともなう貧血の進行が大きな問題であったが, これも rHuEPO を使用することによって解決できるようになった^{3,4)}

今回われわれは前立腺癌患者 18 例に対して rHuEPO を使用した自己血貯血を行った. 本邦での担癌患者に対する自己血輸血の報告は少なく, 泌尿器科領域では TURP に対して施行されているのが散見されるにすぎない⁸⁾ Ness らは根治的前立腺全摘除術を施行した患者で自己血輸血と同種血輸血を施行した患者の予後を検討しているが予後には差はなかったと結論している⁹⁾ しかしながら, 癌患者では同種血輸血を施行すると予後が悪くなるとの報告もあり^{10,11)}, この点でも自己血輸血が推奨される. また, 担癌患者の造血能に関しては, 手術可能な症例は全身状態良好であり, 特に問題はないと考えられる.

根治的前立腺全摘除施行症例は高齢者が多く, 自己血貯血に際しては貧血の進行が問題となる. 今回その安全性に加え, Hb 低下量, 術前 Hb 増加量および ARR を用い, 貧血からの回復率を検討した. 前回行った 7 例の検討では, Hb 低下量は平均 1.8 g/dl, 術前 Hb 増加量は 0.75 g/dl, ARR は 2.7% であり, それぞれの有効率は 42.9%, 28.6%, 28.6% と低く, 決して有効とはいえなかった⁵⁾ 今回の検討では, Hb 低下量は平均 0.7 g/dl, 術前 Hb 増加量は 1.65 g/dl, ARR は 6.14% であり, それぞれの有効率は 72.2%, 72.2%, 66.7% と著明に改善した. その理由として鉄剤の使用, rHuEPO を皮下投与へ変更したことなどが考えられる. rHuEPO 投与時には, 造血能の亢進から鉄剤投与が必要とされており^{12,13)}, 今

回その効果は大きかったと考えられる. rHuEPO 投与法に関して稲土は, 同容量であれば皮下投与の方が貧血からの回復がよかったと報告している¹³⁾ また, 投与法を週 1 回の皮下投与に変更したことで外来での貯血が容易となり, 患者への負担も軽減した.

術前 Hb 増加量で著効を呈した 5 例と無効であった 5 例を比較してみたが, 年齢 (71.2 vs 67.2 歳), 体重 (60.5 vs 60.2 kg), 臨床病期など背景因子に差は認めなかった.

最近われわれの施設での前立腺全摘除術時の出血量は, 手術手技の向上などから徐々に減少してきている. いずれ輸血を必要としない時期が来るかもしれないが, 現段階ではまだ多くの症例で輸血を必要としており, 今後も自己血貯血を施行する予定である.

結 語

前立腺全摘除術を施行した 18 症例に対して, 遺伝子組換えヒトエリスロポエチンを併用した自己血貯血を施行した.

1) 全例予定量の 800 ml の貯血が可能であり, 副作用は認めなかった.

2) 貧血からの回復も良好で, Hb 低下量, 術前 Hb 増加量および ARR の有効率はそれぞれ 72.2%, 72.2%, 66.7% であった.

3) 18 例中 16 例 (88.9%) は自己血以外の同種血輸血は必要としなかった.

文 献

- 1) 日本輸血学会 会告 1: 術前貯血式自己血輸血療法のガイドライン. 日輸血会誌 **38**: 1-3, 1992
- 2) 高橋美乃子, 高橋雅彦, 宮作麻子, ほか: 中央血液センター医療情報部に報告された重篤な輸血副作用. 日輸血会誌 **40**: 327, 1994
- 3) 筒井秀樹, 杉岡洋一, 高久史磨, ほか: 整形外科領域における貯血式自己血輸血法での採血後の貧血に対する Recombinant Human Erythropoietin (KRN5702) 皮下投与の臨床評価—多施設共同二重盲検比較試験による至適用量の検討 (後期第二相試験)—. 日整外会誌 **67**: 919-934, 1993
- 4) 浅野 聡, 金田清志, 杉岡洋一, ほか: 術前貯血式自己血輸血法における採血後貧血に対する Recombinant human erythropoietin (KRN5702) 皮下投与の効果—整形外科領域における多施設共同第Ⅲ相オープン試験—. 臨医薬 **10**: 71-84, 1994
- 5) 橋根勝義, 笠原高太郎, 秋山昌範, ほか: 前立腺全摘除術に対する自己血貯血の経験. 西日泌尿 **58**: 984-986, 1996
- 6) 脇本信博: 自己血輸血. Current Therapy **7**: 1023-1034, 1989
- 7) 安川正貴, 羽藤高明: サイクロスポリン A と OKT3 によって救命しえた輸血後 GVHD 症例,

- 日輸血会誌 **40** : 149-152, 1994
- 8) 稲土博右, 田中元章, 増田愛一郎, ほか : エリスロポエチン (EPO) を用いた自己血輸血法の検討. 日泌尿会誌 **84** : 1450-1455, 1995
- 9) Ness PM, Walsh PC, Zahurak M, et al. : Prostate cancer recurrence in radical surgery patients receiving autologous or homologous blood. Transfusion **32** : 31-36, 1992
- 10) Brunson ME and Alexander JW : Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression. Transfusion **30** : 651-658, 1990
- 11) McClinton S, Moffat LEF, Scott S, et al. : Blood transfusion and survival following surgery for prostatic carcinoma. Br J Surg **77** : 140-142, 1990
- 12) 脇本信博 : 貯血式自己血輸血法 (術前貯血法) における採血と貯血の実際. 日常診療と血 **4** : 1082-1086, 1994
- 13) 稲土博右 : 自己血輸血法におけるエリスロポエチン (rH-EPO) の用法・用量の検討—経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 患者を対象として—. 日泌尿会誌 **86** : 1720-1727, 1995
- (Received on January 16, 1997)
(Accepted on March 5, 1997)